

Reference 2

JP 5-123394A

Publication Date: May 21, 1993

Application No. 3-288062

Filing Date: November 1, 1991

Applicant: Tokai Medical Products Co., Ltd.

Title of the Invention:

Method for Fixing Antithrombotic Substance

Abstract:

The surface of a body member such as stent is coated with a photoreactive azide derivative polymeric material to form an adhesive layer (layer A), then coated thereon with an aqueous photocurable polymeric material containing an antithrombotic substance to form layer B, and then irradiated by UV ray to fix the antithrombotic substance in the polymer gel formed in layer B.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-123394

(43)公開日 平成5年(1993)5月21日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 L 33/00

A 6 1 M 25/00

識別記号

B 7038-4C

3 0 4

庁内整理番号

7831-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全 10 頁)

(21)出願番号

特願平3-288062

(22)出願日

平成3年(1991)11月1日

(71)出願人 591245624

株式会社東海メデイカルプロダクツ

愛知県春日井市田楽町字更屋敷1485番地

(72)発明者 松田 武久

大阪府箕面市栗生外院1-16 箕面東コー

ポラスA-501

(72)発明者 中山 泰秀

大阪府箕面市如意谷4-6-5-504

(72)発明者 菅原 隆

大阪府池田市五月丘5-1-52-103

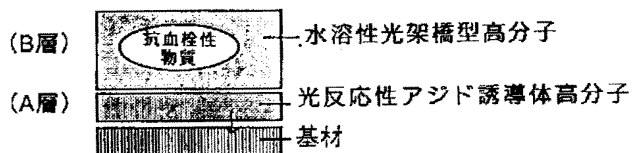
(74)代理人 弁理士 足立 勉

(54)【発明の名称】 抗血栓性物質の固定化方法

(57)【要約】

【目的】 デバイス基材を選ばず抗血栓性物質を固定でき、且つ簡便に抗血栓性を付与する抗血栓性物質の固定化方法を提供する。

【構成】 基材上に光反応性アジド誘導体高分子材料を塗布して接着層 (A層) を形成し、A層上に、抗血栓性物質を含有した水溶性光架橋型高分子材料のB層を形成し、その上から紫外光を照射することにより、上記A層が分子間で新たな共有結合を形成して、基材表面と上記B層とを接着させ、抗血栓性物質を含有する上記B層が基材上に固定される。そして、B層に含有された抗血栓性物質は、光照射による架橋反応により生成する高分子ゲル内に固定される。



紫外光



A層が接着剤として働き抗血栓性物質を含有するB層が基材上に固定される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 光により共有結合を形成する光反応性アジド誘導体高分子材料からなる接着層を基材表面に形成する工程と、

架橋前は水溶性で光により架橋して水に不溶となりゲル状を保つ水溶性光架橋型高分子材料と抗血栓性物質とを含む水溶液を、前記接着層が形成された前記基材上に塗布し、抗血栓性物質を含有した高分子層を形成する工程と、

前記接着層と前記高分子層とが形成された前記基材上より光を照射して、前記接着層を介して前記基材に前記高分子層を化学的に定着させるとともに、前記抗血栓性物質を高分子層内に固定化させる工程と、を備えたことを特徴とする抗血栓性物質の固定化方法。

【請求項2】 さらに、前記高分子層上に水溶性光架橋型高分子材料により親水性保護膜層を形成する工程を備え、

前記接着層と前記高分子層と前記親水性保護膜層とが形成された前記基材上より光を照射して、前記接着層を介して前記基材に前記高分子層と前記親水性保護膜層とを化学的に定着させるとともに、前記抗血栓性物質を高分子層内に固定化させることを特徴とする請求項1記載の抗血栓性物質の固定化方法。

【請求項3】 前記親水性保護膜層が、前記水溶性光架橋型高分子材料とカチオン性高分子材料との混合物からなることを特徴とする請求項2記載の抗血栓性物質の固定化方法。

【請求項4】 前記水溶性光架橋型高分子材料が、光二量化反応を示す光反応性基を含む水溶性高分子材料、あるいは光反応性アジド基を有する水溶性高分子材料であることを特徴とする請求項1ないし3記載の抗血栓性物質の固定化方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、血液に接触する器材および体内に挿入される医療用器材の基材として用いられる高分子材料内に、光反応を利用して、抗血栓性物質を固定化する抗血栓性物質の固定化方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 従来、種々の材料が抗血栓性あるいは抗血液凝固性という観点から研究、開発が行われてきたが、いまだに合成材料で完全な抗血栓性あるいは抗血液凝固性をもつものは開発されていない。

【0003】 抗血液凝固性を獲得するアプローチの一つとして古くから生体内で血液凝固系を失活させ、且つ血小板凝集阻害の生理活性を有するヘパリンを利用して抗血液凝固性材料を形成する研究が行われている。従来のヘパリン固定化に関する研究、開発動向を要約してみると、次のような3つの方法に大別される。

【0004】 (1) 図7に示すように、ヘパリン水溶液

とポリマーの有機溶液とをブレンドして製膜し、ポリマー自身を化学反応によって架橋させ、ヘパリンを強制的に含有させる物理的単純ブレンド法、(2) 図8に示すように、カチオン性物質をポリマー中に混合あるいは共重合したものを高濃度のヘパリン水溶液に含浸させてイオン結合によって保持するイオン結合法、(3) 図9、10に示すように、ヘパリンに化学結合可能な官能基を導入するか、あるいは基材表面に化学装飾を加えることにより化学反応を利用し基材表面に固定する共有結合法、など、ヘパリンと材料との結合方式が種々検討されている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、従来のヘパリン固定化技術は次のような問題があった。物理的ブレンドによる固定法は、溶媒に分散して造膜しているために形成されたフィルムの均一性に問題を有していた。また基材との接着性にも問題を有しており、使用環境の水／血液中で経時的に基材より剥離する。さらに、イオン結合法などと同様にヘパリンが容易に放出され、抗血栓性の寿命が短期間であるという問題を有していた。

【0006】 共有結合によるものはヘパリンが有機溶媒に溶けないため、反応条件に制約があり、また結合したヘパリン量が僅めて少ないなどの問題を有しており、抗血液凝固性は極く短期間のみ発現されるのみである。本発明は、上述の問題点を解決するためになされたもので、成型加工したデバイス表面上に基材を選ばず抗血栓性物質を固定でき、且つ簡便に抗血栓性を付与する抗血栓性物質の固定化方法を提供することを目的とする。

## 【0007】

【課題を解決するための手段及び作用】 上記目的を達成するため、本発明の抗血栓性物質の固定化方法は、光により共有結合を形成する光反応性アジド誘導体高分子材料からなる接着層を基材表面に物理的にコーティングする工程と、架橋前は水溶性で光により架橋して水に不溶となりゲル状を保つ水溶性光架橋型高分子材料と抗血栓性物質とを含む水溶液を、前記接着層が物理的に形成された前記基材上に塗布し、抗血栓性物質を含有した高分子層を物理的にコーティングする工程と、前記接着層と前記高分子層とが物理的に形成された前記基材上より光を照射して、前記接着層を介して前記基材に前記高分子層を化学的に定着させるとともに、前記抗血栓性物質を高分子層内に固定化させる工程とを備えたことを特徴とする。

【0008】 本発明の抗血栓性物質の固定化方法では、図1に例示するように、基材と、光反応性アジド誘導体高分子材料のA層と、抗血栓性物質を含有した水溶性光架橋型高分子材料のB層との上から光例えば紫外光を照射することにより、上記A層が分子間で新たな共有結合を形成し、基材表面と上記B層との接着剤の役割を果た

す。それにより、抗血栓性物質を含有する上記B層が基材上に化学的に固定される。

【0009】そして、B層に含有された抗血栓性物質は、光照射による架橋反応により生成する高分子ゲル内に固定される。固定化された抗血栓性物質は、血液と接触する環境下で用いられたとき、長期間徐々に放出され、血栓等の発生を防止する。

【0010】本発明において、抗血栓性物質を含有した上記高分子層上に、水溶性光架橋型高分子を含む材料から親水性保護膜を物理的にコーティングし、接着層と高分子層と親水性保護膜層とが物理的に形成された基材上より光を照射して、接着層を介して基材に高分子層と親水性保護膜層とを化学的に定着させることが好ましい。この親水性保護膜は、抗血栓性物質の放出速度を遅くし、抗血栓性が長期間発現されるようにする。また、該親水性保護膜層を水溶性光架橋型高分子材料とカチオン性高分子材料の混合物を用いて形成してもよい。

【0011】また、上記水溶性光架橋型高分子材料としては、光二量化反応を示す光反応性基を含む水溶性高分子材料、あるいは光反応性アジド基を有する水溶性高分子材料が用いられる。本発明における水溶性光架橋型高分子材料としては、例えばケイヒ酸誘導体、カルコン誘導体、クマリン誘導体、チミン誘導体等の光二量化性モノマーあるいは光反応性アジド基を有するモノマーと、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド等の水溶性モノマーとの共重合体が用いられる。

【0012】抗血栓性物質としては、例えばヘパリンやウロキナーゼ等の抗血栓性あるいは抗血液凝固性剤または、プロスタサイクリン等の抗血小板凝集剤が用いられる。光反応性アジド誘導体高分子としては、例えばm-アジドスチレン高分子等のアジド基を導入したモノマーの単独重合体、あるいはラジカル重合性ビニルモノマー例えばスチレン、メチルメタクリレート等との共重合体が用いられる。

【0013】本発明における基材として、例えばポリエチレンテレフタレートフィルムが用いられるが、用いる高分子基材に特に制約はなく、あらゆる高分子材料がデバイスの基材となりうる。本発明における光反応性アジド誘導体高分子材料の基材表面への塗布に際し、クロロホルム等の有機溶媒に溶解させて用いるのが好ましい。抗血栓物質を含有する水溶性光架橋型高分子の水溶液を塗布した後の乾燥温度は室温付近でよい。光照射における光源として、例えばキセノンランプ、あるいは高圧水銀ランプにガラスフィルターを装着したものを用いて、例えば290nm以上の光（紫外光）を取り出して使用する。その光照射時間は5～10分間程度でよい。

【0014】

【実施例】以下、本発明を実施例によってさらに具体的に説明する。

実施例1

ポリ-m-アジドスチレンのクロロホルム溶液を、デバイス基材として用いられるポリエチレンテレフタレート表面に塗布し、5分間放置乾燥する。

【0015】乾燥後、 $\beta$ -シシナモイロキシエチルメタクリレートとジメチルアクリルアミドとの共重合体（ $\beta$ -シシナモイロキシエチルメタクリレートの導入率：

3.5mol%）24mgとヘパリンナトリウム塩（159I.U./mg）12mgを溶解した100 $\mu$ l水溶液を上からさらに塗布する。

10 【0016】一晩放置乾燥後、 $\beta$ -シシナモイロキシエチルメタクリレートとジメチルアクリルアミドとの共重合体（ $\beta$ -シシナモイロキシエチルメタクリレートの導入率：25.0mol%）24mgを溶解した50 $\mu$ l DMF溶液をさらに塗布する。一晩放置乾燥後、ガラスフィルター（UV-29）を装着した500Wキセノンランプにて10分間照射により、ヘパリンをポリエチレンテレフタレート表面に固定した。

20 【0017】実施例1の方法を図2に示す。図2における光反応性アジド誘導体高分子（A層）は、ポリ-m-アジドスチレンであり、水溶性光架橋型高分子（B層）は、ヘパリンを含有した $\beta$ -シシナモイロキシエチルメタクリレートとジメチルアクリルアミドとの共重合体であり、親水性保護膜（C層）は、 $\beta$ -シシナモイロキシエチルメタクリレートとジメチルアクリルアミドとの共重合体である。紫外光を照射すると、A層が接着剤として働き、ヘパリンを含有するB層が基材上に化学的に固定される。同時に親水性保護膜（C層）が化学的に形成される。

【0018】実施例2

30 実施例1と同様にして、ヘパリン含有水溶性光架橋型高分子の塗布乾燥までを行い、その後、ポリ- $\beta$ -シシナモイロキシエチルメタクリレート24mgを溶解した50 $\mu$ l DMF溶液をさらに塗布し、遮光下において一晩放置乾燥後、ガラスフィルター（UV-29）を装着した500Wキセノンランプにて10分間照射することにより、ヘパリンをポリエチレンテレフタレート表面に固定した。

【0019】比較例

40 実施例1と同条件で調製し乾燥処理のみを行い、その後紫外光照射処理を行わないフィルムを作成した。

測定例1

実施例1、2、比較例で得たフィルムを室温、攪拌下の0.2%NaCl水溶液500ml中に含浸させ、ヘパリン流出量を経時的に測定した。尚、材料表面からのヘパリン放出量の測定はトルイジンブルー呈色法を用いて、0.2%NaCl水溶液へのヘパリン流出量を測定することにより行った。

50 【0020】測定結果を図3に示す。 $\beta$ -シシナモイロキシエチルメタクリレートとジメチルアクリルアミドとの共重合体（ $\beta$ -シシナモイロキシエチルメタクリレー

トの導入率: 25. 0mol%) の保護層を有するもの (実施例1) は12時間、ポリ-β-シナモイロキシエチルメタクリレート (PMMA) の保護層を有するもの (実施例2) は、24時間にわたりヘパリンの放出が観察されたのに対し、紫外光処理していないフィルムは、5分以内にほぼ全量のヘパリンが放出されていた。この図から、紫外光照射処理することにより、ヘパリンは効果的に固定化されることが分かる。また、実施例1と実施例2との比較から、保護膜のシナモイロキシエチルメタクリレートの割合を増加することにより、ヘパリンの放出が抑制されることが分かる。

#### 【0021】実施例3

実施例1と同様にして、ヘパリン含有水溶性光架橋型高分子の塗布乾燥までを行い、その後、β-シナモイロキシエチルメタクリレートとジメチルアクリルアミドとの共重合体 (β-シナモイロキシエチルメタクリレートの導入率: 25. 0mol%) 96mgを溶解した200μl DMF溶液をさらに塗布し、一晚放置乾燥後、ガラスフィルター (UV-29) を装着した500Wキセノンランプにて10分間照射することにより、ヘパリンを

#### 【0022】測定例2

実施例3で得られたフィルムを測定例1と同条件下で、そのヘパリン放出量を経時的に測定した。測定結果を図4に示す。ヘパリンの放出は抑制され、測定開始7日後も8割以上がフィルム内に保持されており、安定した長期間徐放性が観察された。このことから、保護膜の塗布量の加減調整で、ヘパリン放出速度が制御できることが

#### 【0023】実施例4

実施例1と同様にして、ヘパリン含有水溶性光架橋型高分子の塗布乾燥までを行い、その後、β-シナモイロキシエチルメタクリレートとジメチルアクリルアミドとの共重合 (β-シナモイロキシエチルメタクリレートの導入率: 25. 0mol%) 12mgとヨウ化メチルによるポリ-ジメチルアミノエチルメタクリレートの4級化物12mgを溶解した50μl DMF溶液をさらに塗布し、遮光下において一晚放置乾燥後、ガラスフィルター (UV-29) を装着した500Wキセノンランプにて10分間照射することにより、ヘパリンをポリエチレンテレフタレート表面に固定した。

【0024】実施例4の方法を図5に示す。図5におけるA層およびB層は、図2に示すものと同様であるが、親水性保護膜 (C層) は、β-シナモイロキシエチルメタクリレートとジメチルアクリルアミドとの共重合とヨウ化メチルによるポリ-ジメチルアミノエチルメタクリレートの4級化物との混合物である。

#### 【0025】測定例3

実施例4で得られたフィルムを測定例1と同条件下で、そのヘパリン放出量を経時的に測定した。測定結果を図6に示す。ヘパリンの放出は効果的に抑制され、測定開始3日後も9割以上がフィルム内に保持されており、安定した長期間徐放性が観察された。これは、ヘパリンが放出する際、保護膜であるC層のカチオン性高分子にヘパリンが吸着されるためである。図6から、水溶性光架橋型高分子にカチオン性高分子をブレンドすることにより、ヘパリン放出速度が制御可能であることが分かる。

【0026】以上のように本実施例によれば、(1) デバイス基材表面を選ばずにヘパリンを固定化できるので、汎用性の拡大が図れ、(2) 水溶性高分子溶液へのヘパリン含有量、及び塗布量の加減調整のみで、ヘパリン固定化量調節を容易に行うことができ、(3) 光照射操作のみで固定化できるため、成型加工操作が容易であり、(4) 光反応性の水溶性高分子を保護膜として用いていることにより、血液接触面に親水性を与えられ、ヘパリン放出量が少なくても抗血栓性が得られ、(5) 水溶性光架橋型高分子中の光反応性基の割合を変えることでヘパリン放出速度が制御可能であり、(6) 水溶性光架橋型高分子の量の加減調整で、ヘパリン放出速度が制御可能であり、(7) 水溶性光架橋型高分子にカチオン性高分子をブレンドすることによりヘパリン放出速度が制御可能である、などの多くの効果が得られた。

#### 【0027】

【発明の効果】以上のように本発明によれば、成型加工したデバイス表面上に基材を選ばず抗血栓性物質を固定でき、且つ簡便に抗血栓性を付与する抗血栓性物質の固定化方法が得られた。

【0028】本発明は、血液の接触するような器材あるいは人体に挿入される器材例えば、カテーテル、血液バッグ、人工心臓、人工血管等多くの器材に適用でき、血液に接触したり、人体に挿入されても、基材に固定された抗血栓性物質の働きにより、血液の凝固や凝集を起こすことのない高性能の医療器材を提供することができるという優れた効果を奏する。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の抗血栓物質の固定化方法を例示する説明図である。

【図2】実施例1の固定化方法を示す説明図である。

【図3】測定例1の測定結果を示すグラフである。

【図4】測定例2の測定結果を示すグラフである。

【図5】実施例4の固定化方法を示す説明図である。

【図6】測定例3の測定結果を示すグラフである。

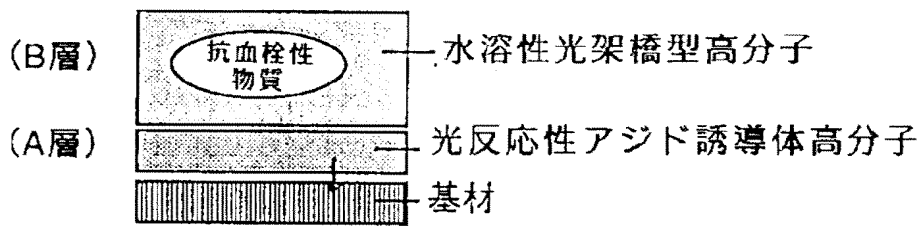
【図7】従来の物理的単純ブレンド法を示す説明図である。

【図8】従来のイオン結合法を示す説明図である。

【図9】従来の共有結合法 (1) を示す説明図である。

【図10】従来の共有結合法 (2) を示す説明図であ

【図1】



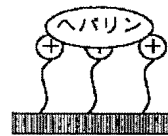
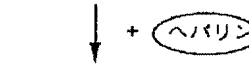
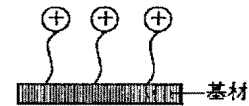
紫外光



A層が接着剤として働き抗血栓性物質を含有するB層が基材上に固定される。

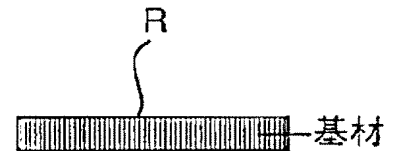
【図8】

イオン結合法

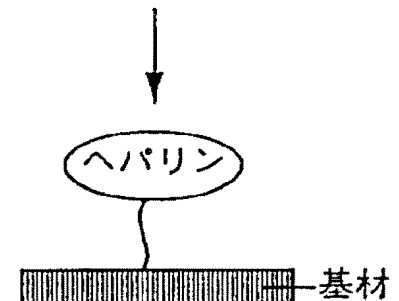


【図10】

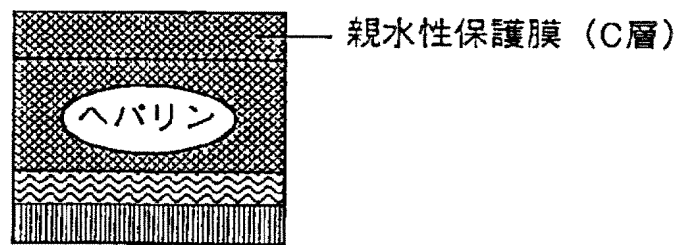
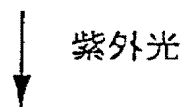
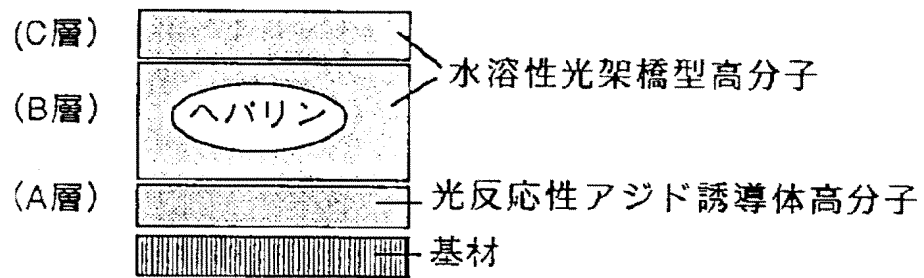
共有結合法 (2)



基材表面の化学修飾による結合性基 (R) の導入

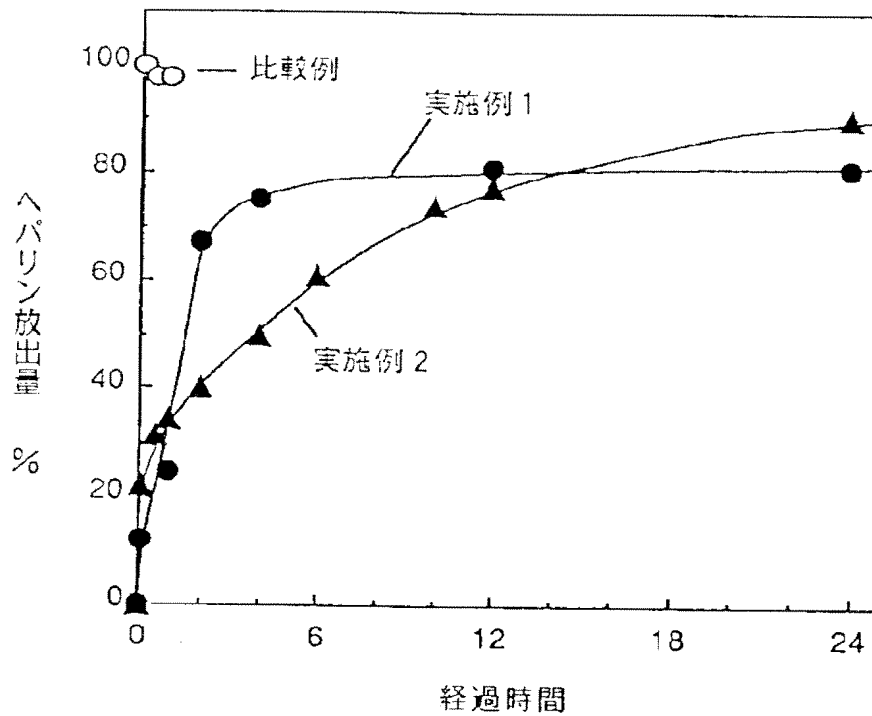


【図2】



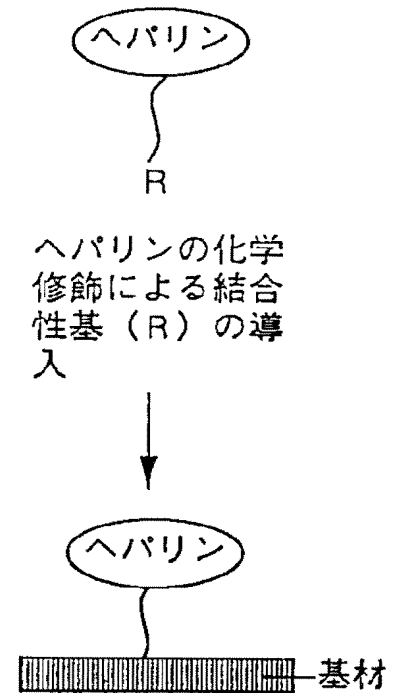
A層が接着剤として働きヘパリンを含有するB層が基材上に化学的に固定される。同時に親水性保護膜(C層)が形成される。

【図3】

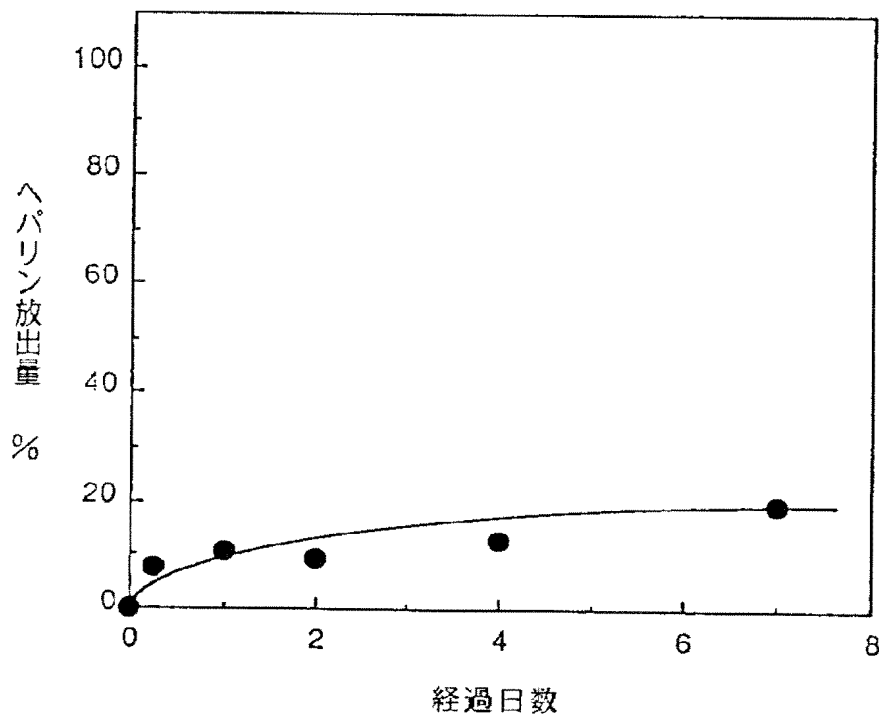


【図9】

## 共有結合法 (1)

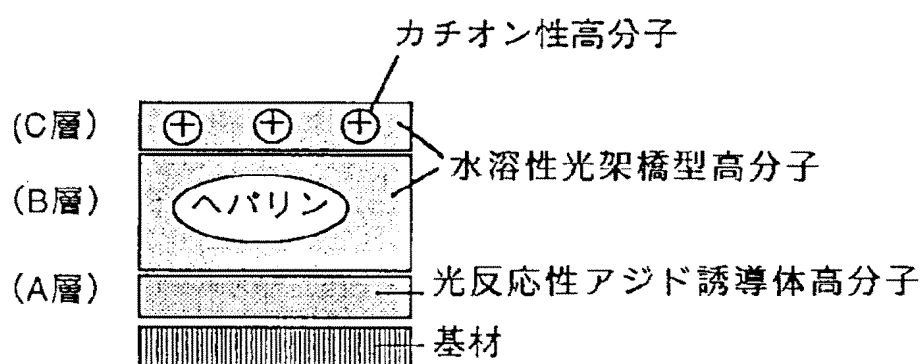


【図4】

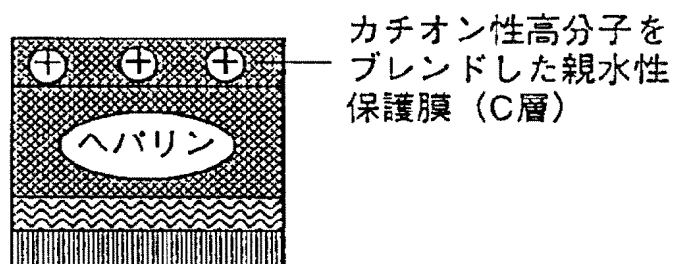




【図5】

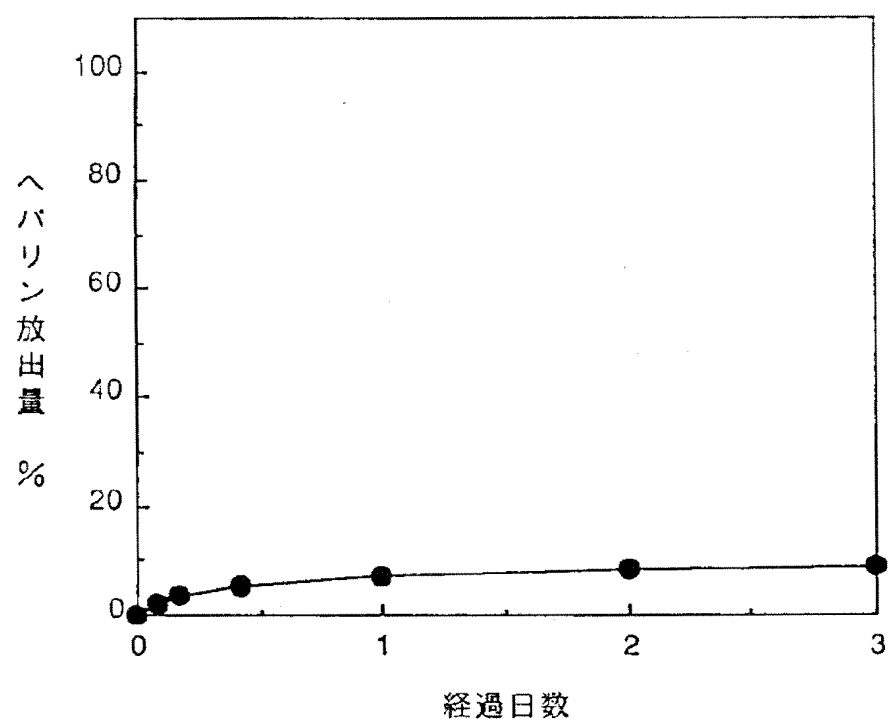


↓  
紫外光



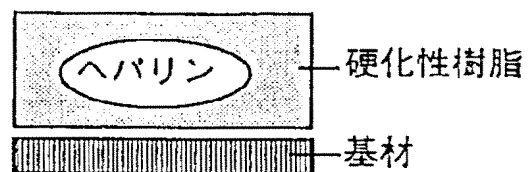
ヘパリンが流出する際、C層のカチオン性高分子に吸着され放出速度が抑制される。

【図6】



【図7】

## 物理的ブレンド法



↓ コティング／熱



↓



剥離

